

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 324**

51 Int. Cl.:

A61K 36/9066	(2006.01)	A61K 9/20	(2006.01)
A61K 36/28	(2006.01)	A61K 47/54	(2007.01)
A61P 19/02	(2006.01)	A61K 9/48	(2006.01)
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 25/02	(2006.01)		
A61K 31/12	(2006.01)		
A61K 31/685	(2006.01)		
A61K 9/00	(2006.01)		
A61K 47/10	(2007.01)		
A61K 47/14	(2007.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2015 PCT/EP2015/053399**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15124616**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2015 E 15709426 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3107555**

54 Título: **Composiciones que contienen extractos de *Curcuma longa* y *Equinácea angustifolia* que son útiles para reducir la inflamación y el dolor periféricos**

30 Prioridad:

20.02.2014 IT MI20140251

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

05.02.2021

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

BOMBARDELLI, EZIO

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 804 324 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que contienen extractos de *Curcuma longa* y *Equinácea angustifolia* que son útiles para reducir la inflamación y el dolor periféricos

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones que contienen como únicos ingredientes activos un extracto de *Curcuma spp.*, opcionalmente como curcumina en forma de complejo con fosfolípidos, y un extracto de *Echinacea spp.* que son útiles en el tratamiento tópico y sistémico del dolor periférico y de las afecciones inflamatorias y dolorosas superficiales y profundas. Las composiciones según la invención son particularmente eficaces en el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoide en pacientes que no pueden tolerar el tratamiento a largo plazo con AINE o esteroides.

Estado de la técnica

La osteoartritis es una de las principales causas de discapacidad física en ancianos. Además de reducir la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo, también causa pérdidas económicas tanto a las familias como a la comunidad, ya que los costes de los cuidados que conlleva son muy elevados.

15 Los tratamientos convencionales para la osteoartritis incluyen el tratamiento sintomático con analgésicos y el tratamiento terapéutico con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, que se sabe que inducen graves efectos secundarios que a menudo llevan a la interrupción del tratamiento. Consideraciones similares se aplican también a la artritis reumatoide. Por estas razones, las investigaciones se han centrado también en los medicamentos fitoterapéuticos y los remedios de plantas naturales en general.

20 Los extractos lipofílicos y los extractos alcohólicos de *Echinacea spp.* poseen una actividad antiinflamatoria tanto tópica como sistémica atribuible a su contenido de isobutilamida, siendo las isobutilamidas los ligandos de los receptores cannabinoides CB1 y CB2 y el receptor vanilloide TRPV1. Los extractos lipofílicos de *Echinacea angustifolia* descritos en el documento EP 0464298 son particularmente eficaces a este respecto, debido a su alto contenido de isobutilamida.

25 Las raíces y rizomas de la cúrcuma se han utilizado como especias en la India desde tiempos inmemoriales, y también se utilizan hoy en día en muchos países industrializados. Su componente activo es la curcumina, el compuesto amarillo que constituye el principal ingrediente del curry y de otros platos tradicionales indios. Los usos descritos en la medicina tradicional incluyen el tratamiento de la indigestión, flatulencias y diarrea, y especialmente de afecciones inflamatorias y dolores articulares después de un tratamiento a largo plazo. Muchos de estos usos tradicionales han sido confirmados por pruebas bioquímicas o farmacológicas *in vitro*.

30 La curcumina es ahora una de las moléculas más frecuentemente investigadas desde el punto de vista bioquímico, y en los últimos años, además de numerosas publicaciones de dudoso valor científico, se han realizado también ensayos clínicos controlados a doble ciego según los protocolos de la farmacología clínica moderna. Los ensayos clínicos preliminares han demostrado la baja biodisponibilidad de la molécula, que es inestable a pH intestinal (semivida a pH 7 < 10 min), y su baja absorción oral, que limitan muchas de las aplicaciones indicadas por las pruebas *in vitro*. Se informa de concentraciones en plasma de 50 ng tras la administración de 12 g de compuesto, midiéndose también los metabolitos secundarios, glucurónidos y sulfatos.

35 Como muchos polifenoles, la curcumina es poco soluble en agua y grasas. Por lo tanto, el solicitante ha ideado una patente WO2007101551 que describe su capacidad de formar complejos con fosfolípidos para mejorar su biodisponibilidad. La curcumina en su forma complejada con fosfolípidos proporciona una mejor absorción sistémica y tópica, lo que permite que se administre a los seres humanos.

Los ensayos clínicos realizados en pacientes con osteoartritis han demostrado que el tratamiento a largo plazo con curcumina complejada con fosfolípidos (Belcaro y otros, *Alternative Medicine Review*, 4, 338, 2010) da resultados favorables pero aún insuficientes debido al bajo nivel de reducción del dolor, que obliga a los pacientes a tomar AINE.

45 Sin embargo, sólo se obtuvieron mejoras significativas después de 8 meses de tratamiento, y muchos pacientes tuvieron que usar AINE u otros analgésicos para aliviar el dolor.

Descripción de la invención

50 Ahora se ha comprobado sorprendentemente que las composiciones que contienen como únicos ingredientes activos el extracto de *Curcuma spp.* y un extracto de *Echinacea spp.* poseen una potente actividad analgésica y antiinflamatoria, que es mayor que la que se encuentra cuando los extractos se utilizan por separado.

Se han observado resultados particularmente favorables con composiciones que contienen curcumina complejada con fosfolípidos y extractos lipofílicos de *Echinacea angustifolia*.

Por consiguiente, el objeto de la invención son composiciones que consisten sustancialmente en un extracto de *Curcuma spp* o curcumina y un extracto de *Echinacea angustifolia* mezclado con excipientes aceptables.

La invención se refiere en particular a composiciones que consisten sustancialmente en un extracto de *Curcuma spp* o curcumina y un extracto de *Echinacea angustifolia* mezclado con excipientes aceptables.

5 Las composiciones según la invención pueden ser administradas oral o tópicamente.

Según un aspecto preferente, las composiciones para administración oral contendrán curcumina complejada con fosfolípidos en cantidades que varían de 100 a 1000 mg, y extracto de *Equinácea* en cantidades que varían de 1 a 200 mg. Según un aspecto particularmente preferente, las composiciones para administración oral contendrán 500 mg de curcumina complejada con fosfolípidos y 5 mg de extracto de *Equinácea*, por unidad de dosis oral.

10 Según un aspecto preferente, las composiciones para la administración tópica contendrán curcumina complejada con fosfolípidos en cantidades que varían entre el 0,1 y el 0,5% en peso, y extracto de *Equinácea* en cantidades que varían entre el 0,05 y el 0,5% en peso. Según un aspecto particularmente preferente, las composiciones para la administración tópica contendrán 0,2% en peso de curcumina complejada con fosfolípidos, y 0,2% por peso de extracto de *Equinácea*.

15 Las composiciones según la invención pueden ser utilizadas para tratar dolores periféricos de todo tipo, desde la neuropatía diabética hasta dolores articulares y musculares de diversos orígenes. Es particularmente importante que las composiciones según la invención no causen efectos secundarios en el tracto gastrointestinal, para permitir su uso por pacientes con problemas gástricos que no pueden tolerar los AINE.

20 Los extractos lipofílicos de *Echinacea spp.* pueden obtenerse por extracción de las raíces o rizomas con alcoholes, cetonas o éteres alifáticos, o preferentemente con dióxido de carbono en condiciones supercríticas de acuerdo con el documento EP464298.

25 Los extractos alcohólicos de *Echinacea spp.* que todavía contienen una cantidad farmacológicamente activa de isobutilamidas han demostrado ser eficaces siempre que se administre al paciente al menos una dosis mínima de 1 mg de complejo de isobutilamina. Las dosis clínicas activas varían entre 0,5 mg y 10 mg, preferiblemente 5 mg para un peso corporal medio de 70 Kg.

Sin embargo, las composiciones según la invención proporcionan un alivio casi inmediato de los síntomas de los pacientes, sin necesidad de usar otros medicamentos. Los pacientes con reflujo gastroesofágico y en la etapa pre-ulcerosa también pueden tomar las composiciones según la invención.

Pruebas farmacológicas

30 1. Prueba de retirada de la cola en la rata

Se comparó la actividad analgésica de las composiciones según la invención (combinación de curcumina complejada con fosfolípidos y extracto de *Equinácea*) con la de los ingredientes individuales administrados por separado a ratas. Los resultados demostraron una clara sinergia entre los dos ingredientes de las composiciones según la invención, como se muestra en el cuadro 1 *infra*.

35 La actividad analgésica fue evaluada con la prueba de la retirada de la cola en la rata. Antes del tratamiento, se realizaron 3 mediciones básicas en los animales para asegurarse de que eran adecuados para el manejo y los aparatos involucrados. Los parámetros utilizados fueron 15V de calor radiante y un corte de 15 segundos (para prevenir daños irreversibles a los animales), con evaluación de la retirada de la cola. Se trató a los animales con 0,1 ml de pomada de la composición descrita en el ejemplo 4, a 5 cm de la base de la cola. El efecto analgésico se midió 15 y 30 minutos después de la administración.

40 Los dos ingredientes individuales de la composición se evaluaron con el mismo modelo experimental, en dos formulaciones separadas que contenían la misma cantidad de uno de los ingredientes activos que la composición descrita en el ejemplo 4. Los animales de control fueron tratados con 0,1 ml del aceite utilizado para disolver los dos ingredientes (vehículo).

45

50

Tabla 1

Tratamiento	Tiempo de latencia			
	después de 15 minutos	% de Incremento	después de 30 minutos	% de Incremento
Vehículo	4,5 ± 0,33	--	4,6 ± 0,45	--
Composición descrita en el ejemplo 4	12,6 ± 0,61	180	8,5 ± 0,43	84,8
Extracto lipofílico de <i>Echinacea angustifolia</i>	6,1 ± 0,44	35,5	4,8 ± 0,63	4,4
Curcumina complejada con fosfolípidos	4,2 ± 0,63	--	4,6 ± 0,48	--

2. Actividad analgésica en seres humanos

5 40 pacientes que sufrían de enfermedades óseas de la rodilla con dolor constante fueron asignados al azar y tratados con dos comprimidos al día según el ejemplo 1, uno por la mañana y otro por la noche, o con un placebo (compuesto sólo por el vehículo), o con los ingredientes individuales añadidos a la formulación del placebo en las mismas concentraciones que en la formulación descrita en el ejemplo 1.

10 La eficacia fue puntuada en una escala analógica internacional de dolor con puntuaciones de 0 a 10, 10 puntos que indican el máximo dolor y 0 la desaparición del dolor. El efecto se evaluó al segundo día después de la administración del comprimido, por las mañanas 60 y 120 minutos después del tratamiento.

Los resultados se exponen en la Tabla 2, más abajo.

Tabla 2

Tratamiento	Los puntajes de dolor en el tiempo		
	0	60 minutos	120 minutos
Placebo	8,3 ± 1,7	9,1 ± 2,2	8,2 ± 1,9
Composición descrita en el ejemplo 1	9,4 ± 2,6	4,3 ± 0,9	2,5 ± 1,4
Extracto lipofílico de <i>Echinacea angustifolia</i>	8,7 ± 1,4	7,4 ± 1,2	7,1 ± 2,6
Curcumina complejada con fosfolípidos	8,2 ± 1,6	7,9 ± 0,6	8,6 ± 1,8

3. Efecto sobre la osteoartritis

15 En la tabla 3 se muestran los resultados obtenidos, después de un tratamiento de hasta tres meses con la composición según la invención, sobre el efecto global de la osteoartritis en los pacientes reclutados, siguiendo la Escala de Karnofsky tanto para la selección como para la evaluación de la eficacia (J.Clin.Oncology 1984; 2:187-193).

20 La evaluación se realizó midiendo la distancia recorrida sin dolor, y con diferentes grados de dolor, en una cinta de correr fijada a 3 Km/h y una inclinación del 10%. 80 pacientes que sufrían de osteoartritis de la rodilla fueron divididos en dos grupos. Tras la aleatorización, un grupo fue tratado con el placebo y el otro con la composición descrita en el ejemplo 1. El dolor se evaluó semanalmente durante el tratamiento con el índice WOMAC, y los parámetros humorales, que constituyen los índices de los parámetros inflamatorios, se evaluaron cada mes. (Tabla 4).

Tabla 3. Resultados de la distancia recorrida en la cinta de correr

Tratamiento	La distancia recorrida en el tiempo		
	0	1 mes	3 meses
Placebo	84,6 metros	90,1 metros	xx
Composición descrita en el ejemplo 1	78,4 metros	186,4 metros	370 metros

xx pacientes que dejaron el ensayo por razones éticas o fueron tratados con otros medicamentos

Tabla 4. Evaluación de algunos marcadores de inflamación

Índices de inflamación	Composición Placebo del ejemplo 1			
	T. 0	3 meses	3 meses	reducción
IL - 1 β (pg/ml)	0,91	0,89	0,36*	60,4%
IL - 6 (pg/ml)	1,37	1,36	1,02*	26%
sCD4OL	2,47	2,46	1,39*	43,9%
ESR (mm/h)	35,64	37,59	26,3*	26,2%

- 5 Las composiciones farmacéuticas en forma de geles, cremas y ungüentos han demostrado ser particularmente útiles en el tratamiento tópico del dolor periférico y de las afecciones inflamatorias y dolorosas superficiales y profundas. La combinación puede aplicarse directamente a la piel en el aceite en el que se solubiliza, o incorporarse en cremas o ungüentos adecuados para su administración. El tratamiento puede realizarse de una a tres veces al día, aplicando una dosis de 0,5 a 5 g de la formulación tópica a la parte del cuerpo afectada por el trastorno doloroso.
- 10 Según otro aspecto, las composiciones según la invención pueden administrarse junto con otras sustancias que tengan una actividad útil o complementaria.

Las composiciones según la invención se formularán de acuerdo con las técnicas convencionales, como las descritas en el "Manual Farmacéutico de Remington", Mack Publishing Co., N.Y., USA.

Los siguientes ejemplos ilustran aún más la invención.

- 15 **Ejemplo 1 - Comprimidos que contienen curcumina complejada con fosfolípidos y extracto lipofílico de *Equinácea***

Curcumina complejada con fosfolípidos	600,00 mg
<i>Echinacea ang.</i> extraída con CO₂ estandarizado al 25% de isobutilamidas	5,00 mg
Mannitol	345,25 mg
Bicarbonato de sodio	120,00 mg
Carbonato de magnesio	66,75 mg
Croscarmelosa sódica	39,00 mg
Dióxido de silicio	39,00 mg
Talco	20,00 mg

Hidroxipropilcelulosa	10,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg
Opadry blanco	35,00 mg
Opadry amarillo	15,00 mg

Ejemplo 2 - Cápsulas de gelatina blanda

Curcumina complejada con fosfolípidos	300,00 mg
<i>Echinacea ang.</i> extraída con CO₂ estandarizado al 25% de isobutilamidas	5,00 mg
Aceite de linaza	hasta 700 mg

5 **Ejemplo 3 - Comprimidos que contienen curcumina complejada con fosfolípidos y extracto alcohólico de *Equinácea***

Curcumina complejada con fosfolípidos	400,00 mg
Extracto alcohólico de <i>Echinacea ang.</i> estandarizado al 1% de isobutilamidas	100,00 mg
Mannitol	345,25 mg
Bicarbonato de sodio	120,00 mg
Carbonato de magnesio	66,75 mg
Croscarmelosa sódica	39,00 mg
Dióxido de silicio	39,00 mg
Talco	20,00 mg
Hidroxipropilcelulosa	10,00 mg
Estearato de magnesio	5,00 mg
Opadry blanco	35,00 mg

Ejemplo 4 - Ungüento que contiene curcumina complejada con fosfolípidos y extracto lipofílico de *Echinacea angustifolia*

Curcumina complejada con fosfolípidos	200,00 mg
<i>Echinacea ang.</i> extraída con CO₂ estandarizado al 25% de isobutilamidas	200,00 mg
Aceite de linaza	4 g
Ácido esteárico	12 g
Glicerina	10 g

ES 2 804 324 T3

Alcohol cetostearílico	2 g
Hidróxido de potasio	0,9 g
Paraben	0,2 g
Agua desmineralizada	c.s. para 100 g

REIVINDICACIONES

1. Composiciones que consisten en curcumina complejada con fosfolípidos y un extracto de *Echinacea angustifolia*, mezclado con excipientes aceptables.
- 5 2. Composiciones según la reivindicación 1 en la que el extracto de *Echinacea angustifolia* se prepara mediante extracción con dióxido de carbono supercrítico.
3. Composiciones según las reivindicaciones 1-2, para administración oral.
4. Composiciones según la reivindicación 3, que contiene como únicos ingredientes activos curcumina complejada con fosfolípidos en cantidades que varían de 100 a 1000 mg, y un extracto de *Echinacea angustifolia* en cantidades que varían de 1 a 20 mg, por dosis unitaria oral.
- 10 5. Composiciones según la reivindicación 4, que contiene como únicos ingredientes activos 500 mg de curcumina complejada con fosfolípidos, y 5 mg de un extracto de *Echinacea angustifolia*, por dosis oral unitaria.
6. Composiciones según las reivindicaciones 1-2, para administración tópica.
7. Composiciones según la reivindicación 6, que contiene curcumina complejada con fosfolípidos en cantidades que varían entre el 0,1% y el 0,5% p/p, y un extracto de *Echinacea angustifolia* en cantidades que varían entre el 0,05% y el 0,5% p/p.
- 15 8. Composiciones según la reivindicación 7, que contiene un 0,2% p/p de curcumina complejada con fosfolípidos y un 0,2% p/p de extracto de *Echinacea angustifolia*.
9. Composiciones según las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento del dolor periférico, el dolor articular y muscular, afecciones inflamatorias y de dolor superficial y profundo.
- 20 10. Composiciones para el uso según la reivindicación 9 para el tratamiento de la osteoartritis y la artritis reumatoide.